



Hospital
Vila Franca de Xira

DOENÇA MENTAL, HOMOCISTEÍNA, RISCO CARDIOVASCULAR E SÍNDROME METABÓLICA

Amílcar Silva dos Santos
Serviço de Psiquiatria
Hospital Vila Franca de Xira

As pessoas com doença mental grave (DMG) têm um risco de morte 2 a 3 vezes superior à população em geral. Isso significa uma esperança média de vida 20 a 30 anos inferior à população em geral. Cerca de 60% das mortes nos doentes mentais graves são causados por eventos cardiovasculares.

Newcomer, J. W. (2007)

Síndrome Metabólica

- epidemia mundial
- grave problema de saúde pública
- prevalência de 25% nos EUA na população em geral
- é um conjunto de alterações metabólicas que inclui obesidade central, HTA, diminuição de HDL, aumento de triglicéridos e hiperglicemia
- a prevalência de Síndrome Metabólica em pessoas com doença mental grave é de 32,6%

Vancampfort, D. *et. al.* (2015).

Critérios da NCEP para síndrome metabólica

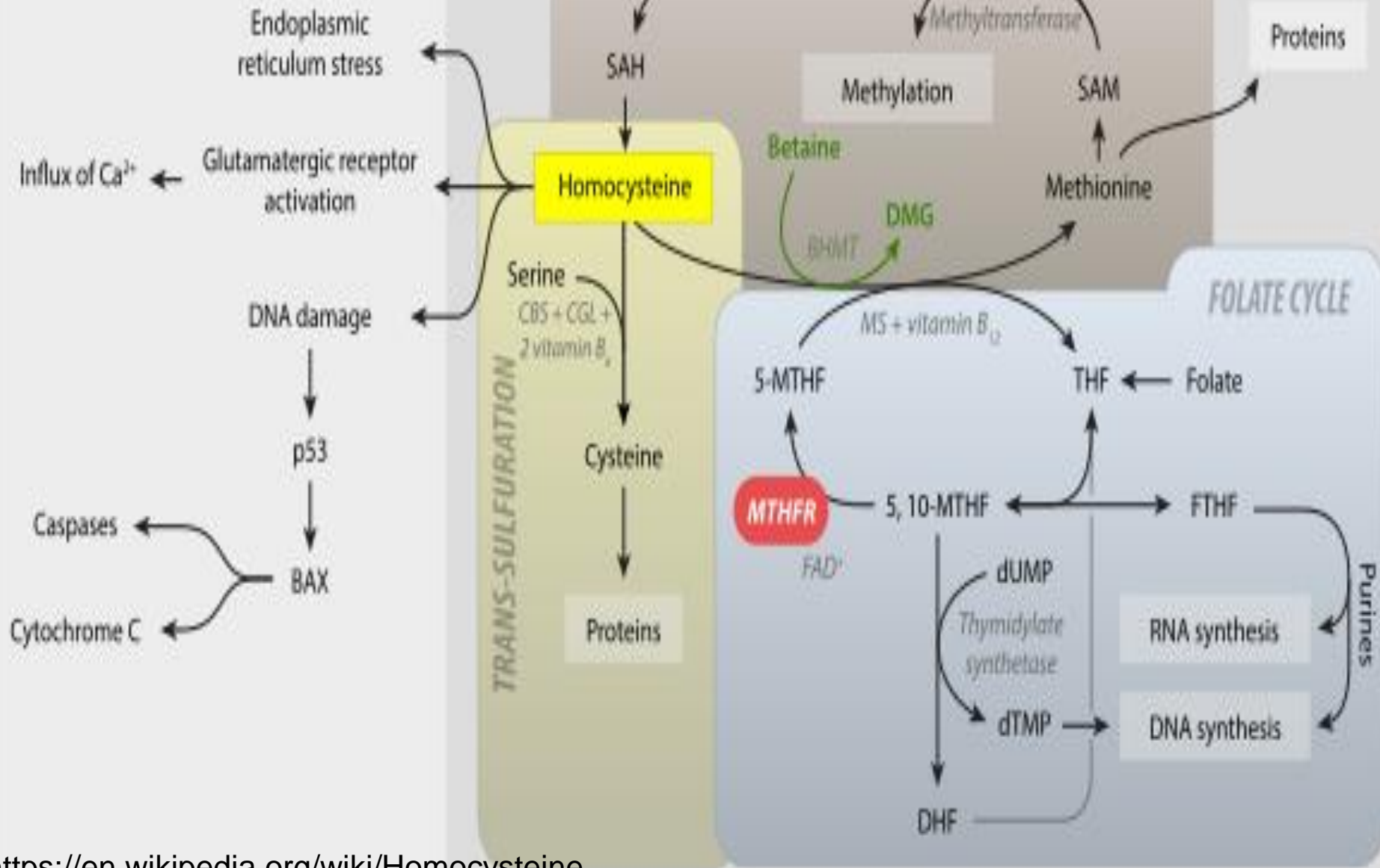
Fator de risco	Limite
Obesidade Abdominal	Perímetro abdominal
Homem	> 102 cm
Mulher	> 88 cm
Triglicéridos	≥ 150 mg/dL
HDL	
Homem	< 40 mg/dL
Mulher	< 50 mg/dL
Pressão arterial	≥ 130 / ≥ 85 mmHg
Glicemia em Jejum	≥ 110 mg/dL

NCEP: National Cholesterol Education Program. Síndrome metabólica se o nº de factores de risco ≥ 3 . PMID: 11368702

Homocisteína

- A Homocisteína (HC) é um factor de risco trombótico e aterosclerótico na população em geral.
[Welch, G. N. and J. Loscalzo (1998)]
- Nos últimos anos, em Psiquiatria, a HC tem sido associada a algumas doenças como:
 - Doença Bipolar [dos Santos, A., J. A. da Silva *et. al.* (2008), Levine, J., B. A. Sela, Y. *et. al.* (2005), Gilbody, S., S. Lewis and T. Lightfoot (2007)]
 - Depressão [Gilbody, S., S. Lewis and T. Lightfoot (2007)]
 - Esquizofrenia [Gilbody, S., S. Lewis and T. Lightfoot (2007)]
 - Defeito Cognitivo [Quadri, P., Fragiaco, C. *et. al.* (2004)].
 - Demência [Seshadri, S., A. Beiser *et. al.* (2002)].

Synaptic dysfunction and cell death



Mecanismo neurodegenerativo directo da Homocisteína (independente do risco cardiovascular)

- Níveis aumentados de Homocisteína promovem lesão neuronal via influxo de cálcio, geração de radicais livres e apoptose.
- A HC e os seus compostos relacionados podem atuar como agonistas dos recetores NMDA do glutamato
- A HC também funciona como antagonista dos receptores NMDA através de um mecanismo dependente da glicina. Em casos de traumatismo craniano ou de AVC, há um aumento dos níveis de glicina. Nessas situações, os efeitos neurotóxicos da homocisteína como um agonista NMDA superam o seu papel neuroprotector como antagonista.

Ganguly, P. and S. F. Alam (2015).

- Hiperhomocisteinemia : níveis de homocisteína no sangue superiores a 15 micromol/L
- Os níveis totais de Homocisteína em jejum, no plasma, em indivíduos saudáveis variam entre 5 e 15 micromol/L quando determinado por HPLC ou entre 5 e 12 se for por métodos de imunoensaio.
- 16 a 30 micromol/L = hiperhomocisteinemia leve
- 31 – 100 micromol/L = hiperhomocisteinemia moderada
- Superior a 100 micromol/L = hiperhomocisteinemia severa

Ganguly, P. and S. F. Alam (2015).

- Enzimas do metabolismo da Homocisteína cujas mutações podem causar hiperhomocisteinemia
 - 5,10 – metilenotetrahidrofolato redutase
 - Metionina sintase
 - Cistationina –B-sintase (CBS)
- A mutação mais comum no mundo inteiro é o polimorfismo de um único nucleotido da 5,10 – metilenotetrahidrofolato redutase que se associa a hiperhomocisteinemia leve e moderada

- A Hiperhomocisteinemia também pode ser causada por deficiências nutricionais de folato, vitamina B6, e vitamina B12
- Doenças relacionadas com níveis de homocisteína moderadamente aumentadas: renais, alterações da tiróide, cancro, psoríase e diabetes.
- Drogas relacionadas com homocisteína moderadamente aumentada: álcool, tabaco, café.
- Outras causas de homocisteína moderadamente aumentada:
 - Idade avançada, menopausa
- A principal via de *clearance* da homocisteína no organismo é o rim. Assim, um aumento de Homocisteína pode ser devido ao metabolismo alterado da HC pelo rim.
- As concentrações séricas de HC também pode estar aumentadas devido a vários medicamentos e doenças que interferem com o metabolismo de Vitamina B12, Ácido Fólico e Vitamina B6.

Ganguly, P. and S. F. Alam (2015).

Risco Cardiovascular



- As doenças ateroscleróticas cardiovasculares, nomeadamente a doença coronária e AVC, constituem as principais causa de morte prematura no mundo.
- CVD (Doenças Carviovasculares). De todas as mortes que ocorrem antes dos 75 anos, 42% são devidas a doenças cardiovasculares em mulheres e 38 % nos homens

European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice
(version 2012).



Hospital
Vila Franca de Xira

- A magnitude do efeito da HC como factor de risco CV é modesto e faltam dados consistentes por causa de fatores nutricionais, metabólicos (ex. Ins. Renal), variáveis relacionadas com o estilo de vida, intervenções de redução de HC com complexo de Vitamina B não foram eficazes na redução do risco CV. Esse motivo associado ao custo do teste de avaliação dos níveis de HC tornam a HC um marcador de secunda linha para a estimativa do risco CV.

European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012).

Objectivo

Avaliação de eventual relação entre Homocisteína, prognóstico de doença psiquiátrica, factores de risco cardiovasculares e factores metabólicos numa amostra de doentes psiquiátricos agudos.

Método

- Estudo retrospectivo de uma amostra de doentes internados entre Janeiro e Outubro de 2015.
- Avaliaram-se o perfil metabólico, factores de risco cardiovasculares, Homocisteína, duração de internamento e Avaliação Global do Funcionamento (GAF).

Resultados I

- 59 doentes incluídos
- 46% homens
- Idade média: 46 anos (min: 16, max 80 anos)
- Principais diagnósticos psiquiátricos:
 - Esquizofrenia, Doença Bipolar, Depressão e Demência
- Nível médio de Homocisteína = 19,5 micromol/L (hiperhomocisteinemia > 13,8)

Resultados II

- 81,4 % dos doentes com Hiperhomocisteinemia
- HC apresentou correlação negativa com a GAF ($r = -0,56$, $p < 0,01$)
- HC apresentou correlação positiva com a duração do internamento ($r = 0,28$, $p = 0,03$)
- HC não se correlacionou especificamente com nenhum diagnóstico psiquiátrico

Resultados III

- HC não se correlacionou com índice de risco de doença cardiovascular de Framingham (CVD)
- HC não se correlacionou com o índice de AVC de Framingham
- HC não se correlacionou com variáveis metabólicas como o peso, altura, HDL, LDL, glicemia, colesterol total, triglicéridos ou Pressão Arterial

Limitações do estudo

- Estudo piloto com amostra modesta de 59 doentes
- Falta de grupo controlo para níveis de homocisteína em pessoas sem doença mental
- Optimização dos pedidos de análises segundo protocolos automáticos para evitar falta de pedido de análises por omissão
- Introdução do parâmetro perímetro abdominal na avaliação dos doentes de modo a ter-se uma melhor caracterização da síndrome metabólica

Conclusões I



- HiperHC ocorreu em todos os principais diagnósticos psiquiátricos
- HiperHC foi independente do perfil metabólico e do risco cardiovascular
- HiperHC constitui um factor de gravidade de doença mental
 - correlaciona-se com a GAF e a duração do internamento

Conclusões II

- Estes resultados são coerentes com os de outros estudos que apontam que a homocisteína poderá ser, eventualmente, um possível factor de prognóstico e/ou de avaliação da gravidade de doença em psiquiatria.

Bibliografia



- Welch, G. N. and J. Loscalzo (1998). "Homocysteine and atherothrombosis." N Engl J Med **338**(15): 1042-1050.
- Seshadri, S., A. Beiser, J. Selhub, P. F. Jacques, I. H. Rosenberg, R. B. D'Agostino, P. W. Wilson and P. A. Wolf (2002). "Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease." N Engl J Med **346**(7): 476-483.
- dos Santos, A., J. A. da Silva, J. Almeida, B. B. Correa, J. Gago and M. Xavier (2008). "Bipolar disorder, homocysteine and white matter hyperintensities." Bipolar Disord **10**(6): 748-749.
- Levine, J., B. A. Sela, Y. Osher and R. H. Belmaker (2005). "High homocysteine serum levels in young male schizophrenia and bipolar patients and in an animal model." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry **29**(7): 1181-1191.
- 15213037Quadri, P., C. Fragiaco, R. Pezzati, E. Zanda, G. Forloni, M. Tettamanti and U. Lucca (2004). "Homocysteine, folate, and vitamin B-12 in mild cognitive impairment, Alzheimer disease, and vascular dementia." Am J Clin Nutr **80**(1): 114-122.
- Expert Panel on Detection, E. and A. Treatment of High Blood Cholesterol in (2001). "Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III)." JAMA **285**(19): 2486-2497
- Newcomer, J. W. (2007). "Metabolic syndrome and mental illness." Am J Manag Care **13**(7 Suppl): S170-177.
- Vancampfort, D., B. Stubbs, A. J. Mitchell, M. De Hert, M. Wampers, P. B. Ward, S. Rosenbaum and C. U. Correll (2015). "Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis." World Psychiatry **14**(3): 339-347
- Ganguly, P. and S. F. Alam (2015). "Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease." Nutr J **14**: 6.
- Perk, J., G. De Backer, *et. Al.*. European Association for Cardiovascular, Rehabilitation and E. S. C. C. f. P. Guidelines (2012). "European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts)." Eur Heart J **33**(13): 1635-1701.